

The diagram shows a steroid nucleus with a phenyl group at C3 and a methyl group at C10. The positions are numbered as follows: 1 (C1), 2 (C2), 3 (C3), 11 (C11), 12 (C12), 13 (C13), 4 (C4), 5 (C5), 6 (C6), 7 (C7), 8 (C8), 9 (C9), 10 (C10), and 14 (C14).

A new type of D-homo-(16-en)-11 β -aryl-4-estrenes having general formula (I), as well as their pharmacologically acceptable addition salts with acids are disclosed. In formula (I), X stands for an oxygen atom, the hydroxyimino grouping $>N \sim OH$ or two hydrogen atoms; R¹ stands for a hydrogen atom or a methyl group; R² stands for a hydroxy group, a C₁-C₁₀-alkoxy or C₁-C₁₀-acyloxy group; R¹¹ stands for a flu rine, chl rine or bromine atom, in which case R¹² and R¹³ represent together an additional bond, or R¹¹ stands for a straight or branched chain C₁-C₄alkyl residue or a hydrogen atom, in which case R¹² and R¹³ each represent a hydrogen atom or t gether represent an additional bond; and R³ and R⁴ have the usual meanings for competitive progesterone antagonists given in the description. Also disclosed are a process for producing these new compounds, pharmaceutical compositions containing these compounds, their use for producing medicaments and new intermediate pr ducts required for carrying out the process. These new compounds have a strong affinity for the gestagen receptor and strong antigestagenous, antiglucocorticoidal, antimineralcorticoidal and antiandrogenous properties.

(57) Zusammenfassung Es werden neuartige D-Homo-(16-en)-11 β -aryl-4-estrene der allgemeinen Formel (I) sowie deren pharmakologisch verträgliche Additionssalze mit Säuren beschrieben, worin X für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppierung >N-OH oder zwei Wasserstoffatome, R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R² für eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₁₀-Alkoxy- oder C₁-C₁₀-Acyloxygruppe, R¹¹ für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, wobei dann R¹² und R¹³ gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten oder R¹¹ für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C₁-C₄-Alkylrest oder ein Wasserstoffatom, wobei dann R¹² und R¹³ je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, stehen, sowie R³ und R⁴ die in der Beschreibung angegebenen, für kompetitive Progesteronantagonisten üblichen Bedeutungen haben. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate, ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln sowie die für das Verfahren benötigten n neuen Zwischenprodukte. Die neuen Verbindungen verfügen über eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor und besitzen starke antigestagene sowie antigluccorticoide, antimineralcorticoide und antiandrogene Eigenschaften.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

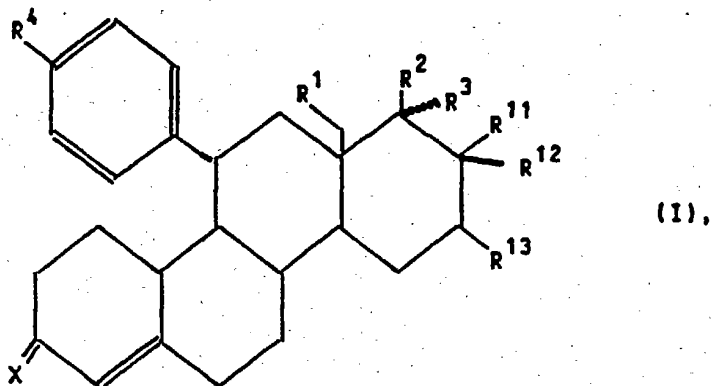
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

**D-HOMO-(16-EN)-11 β -ARYL-4-ESTRENE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE
DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL**

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

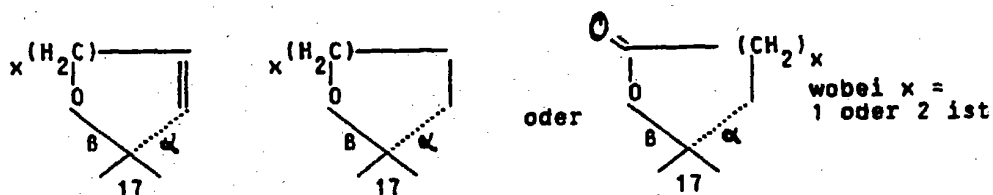
X für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppierung $>N\sim OH$ oder zwei Wasserstoffatome,

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R² für eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₁₀-Alkoxy- oder C₁-C₁₀-Acyloxygruppe,

R³ für ein Wasserstoffatom, die Gruppierung $-(CH_2)_nCH_2Z$, wobei n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, Z ein Wasserstoffatom, die Cyanogruppe oder den Rest-OR⁵ mit R⁵=H, C₁-C₁₀-Alkyl oder C₁-C₁₀-Acyl bedeuten, die Gruppierung $-(CH_2)_mC\equiv C-Y$, wobei m 0, 1 oder 2 und Y ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jod-Atom, einen C₁-C₁₀-Hydroxyalkyl-, C₁-C₁₀-Alkoxyalkyl-, C₁-C₁₀-Acyloxyalkylrest bedeuten, die Gruppierung $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_kCH_2R^6$, wobei p 0 oder 1 und k 0, 1 oder 2 und R⁶ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, einen C₁-C₄-Alkoxy- oder C₁-C₄-Acyloxyrest bedeuten,

oder aber R² und R³ gemeinsam für einen Rest der Formel



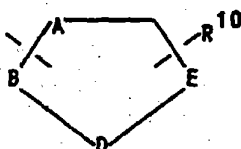
R^4 für ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, ein Chlor-, Fluor-, Brom-, Jodat, für eine Trialkylsilyl-, Trialkylstannylgruppe, für einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_8 -Alkyl-, -Acyl- oder Alkoxyalkylrest, für

eine Aminogruppe $-N \begin{smallmatrix} R^7 \\ R^8 \end{smallmatrix}$, in welcher R^7 und R^8 unabhängig voneinander ein

Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeuten, oder für ein entsprechendes Aminoxid



oder für die Gruppierungen $-OR^9$ oder $-S(O)_i R^9$ mit $i = 0, 1$ oder 2 , in welchen R^9 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxyphenyl-, Allyl- oder eine 2-Dimethylaminoethylgruppe bedeuten, oder für einen Heteroarylrest der Formel Ia



(Ia),

in welchem A ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, -B-D-E- die Elementenfolge -C-C-C-, -N-C-C- oder -C-N-C- und R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, ein Chlor-, Fluor-, Brom-, Jodat, eine Trialkylsilyl-, Trialkylstannylgruppe, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_8 -Alkyl-, -Acyl- oder Alkoxyalkylrest, für

eine Aminogruppe $-N \begin{smallmatrix} R^7 \\ R^8 \end{smallmatrix}$, in welcher R^7 und R^8 unabhängig voneinander ein

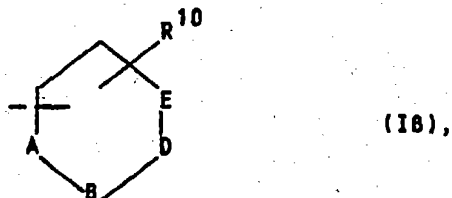
Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeuten, oder ein entsprechendes Aminoxid



oder die Gruppierung $-OR^9$ oder $-S(O)_i R^9$ mit $i = 0, 1$ oder 2 , in welchen R^9 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxyphenyl-, Allyl- oder eine 2-Dimethylaminoethylgruppe bedeuten,

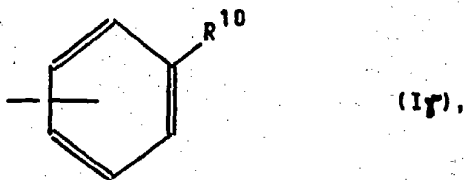
symbolisieren,

oder für einen Heteroarylrest der Formel I β



in welchem A ein Stickstoffatom und -B-D-E- die Elementenfolge -C-C-C-, -N-C-C-, -C-N-C- oder -C-C-N- bedeuten und R^{10} die bereits angegebene Bedeutung hat,

oder für einen Phenylrest der Formel I γ



worin R^{10} die bereits angegebene Bedeutung hat,

R^{11} für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, wobei dann R^{12} und R^{13} gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten oder

R^{11} für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C_1 - C_4 -Alkylrest oder ein Wasserstoffatom, wobei dann R^{12} und R^{13} je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten,

stehen,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Additionssalze mit Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate, ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln sowie die dazu benötigten neuen Zwischenprodukte.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen, in denen X für ein Sauerstoffatom steht.

Die in R^2 , R^3 , R^5 und Y der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxy-, Acyloxy-, Alkyl-, Acyl- sowie Hydroxyalkylgruppen sollen jeweils 1 bis 10 und die Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppen in Y 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten. Dabei sind als bevorzugte Gruppen von den Alkoxygruppen die Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy- und Isopropoxygruppe zu nennen, von den Acyl(oxy)gruppen kommt der Formyl(oxy)-, Acetyl(oxy)- und Propionyl(oxy)-gruppe besondere Bedeutung zu.

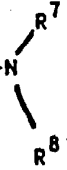
Bei den Alkylgruppen sind vor allem die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- sowie tert.-Butylgruppe zu nennen und von den Hydroxyalkylgruppen sind die entsprechenden, in beliebiger Stellung mit einer Hydroxygruppe substituierten Reste bevorzugt.

Für n kommt insbesondere 0, 1, 2 und 3 infrage; wenn $Z=CN$, ist eine Cyanomethylgruppe ($n=0$) besonders bevorzugt. Außer den bereits genannten Gruppen kann Y vorzugsweise auch ein Wasserstoff-, Chlor- oder Brom-Atom sein.

Von den Alkenylresten in R^3 sind die Propenyl- und Butenylgruppen, die in der E- oder Z-Konfiguration vorliegen können, bevorzugt, das heißt, wenn R^3 für $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_k-CH_2-R^6$ steht, dann soll k vorzugsweise 0 oder 1 und p=0 sein.

Unter den für R^6 genannten Alkoxy- oder Acyloxygruppen, die sowohl geradkettig als auch verzweigt sein können, sind die Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- bzw. die Formyloxy-, Acetyloxy- und Propionyloxygruppe besonders bevorzugt.

Von den C_1 - C_8 -Alkyl- und Alkoxyalkylresten, die für R^4 stehen können, sind dies vor allem der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylrest bzw. die Alkoxyethyl- bzw. 1- oder 2-Alkoxyethylgruppen mit den genannten Alkylresten; von den C_1 - C_8 -Acylresten für R^4 ist insbesondere an den Acetyl-, Propionyl- und Isobutyrylrest gedacht.

Steht R^4 für die Aminogruppe $-N$ , bedeuten R^7 und R^8 vorzugsweise jeweils

einen Methylrest, doch auch dem Ethylrest kommt besondere Bedeutung zu, wobei dann entweder beide Reste am Stickstoffatom für einen Ethylrest oder einer für einen Methyl- und einer für einen Ethylrest stehen. Für den Substituenten R^9 sind die Methyl-, Ethyl- und 2-(Dimethylamino)ethylgruppe besonders hervorzuheben.

Von den gemäß Formel Ia möglichen Heteroarylresten sind der 3-Thienyl-, 3-Furyl- und 3-Pyrrolylrest bevorzugt mit R^{10} in der Bedeutung einer Cyano-, Methoxy- oder Dimethylaminogruppe.

Als Heteroarylreste der Formel Ib kommen erfindungsgemäß insbesondere der 3-oder 4-Pyridyl-, der 5-Pyrimidinyl-, 4-Pyridazinyl- oder Pyrazinylrest infrage.

Der Phenylrest der Formel Ic weist als Substituenten R^{10} insbesondere die Cyano-, Methoxy- oder Dimethylaminogruppe auf, wobei sich wiederum diese Substituenten bevorzugt in der p-Position des Phenylringes befinden.

Nachstehend genannte Verbindungen sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt:

- 6 -

17 α -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17 α -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -[4-(3-Furanyl)phenyl]-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17 α -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

(Z)-4'-[17 α -Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-3-oxo-17a-homo-4,16-dien-11 β -yl]-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

11 β -[4-(3-Furanyl)phenyl]-17 α -hydroxy-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-17a-homoestra-4-en-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-4',5'-dihydrospiro[17a-homoestra-4-en-17 α ,2'(3H)-furan]-3-on

(Z)-4'-[17 α -Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-3-oxo-17a-homoestr-4-en-11 β -yl]-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

17-Chlor-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17-chlor-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

4'-[17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -methyl-3-oxo-17a-homoestra-4,16-dien-11 β -yl][1,1'-bi-phenyl]4-carbonitril

(Z)-11 β -(4-Acetylphenyl)-17-chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17-chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-3-oxo-17a-homoestra-4,16-dien-17 α -acetonitril

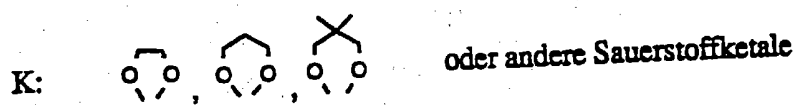
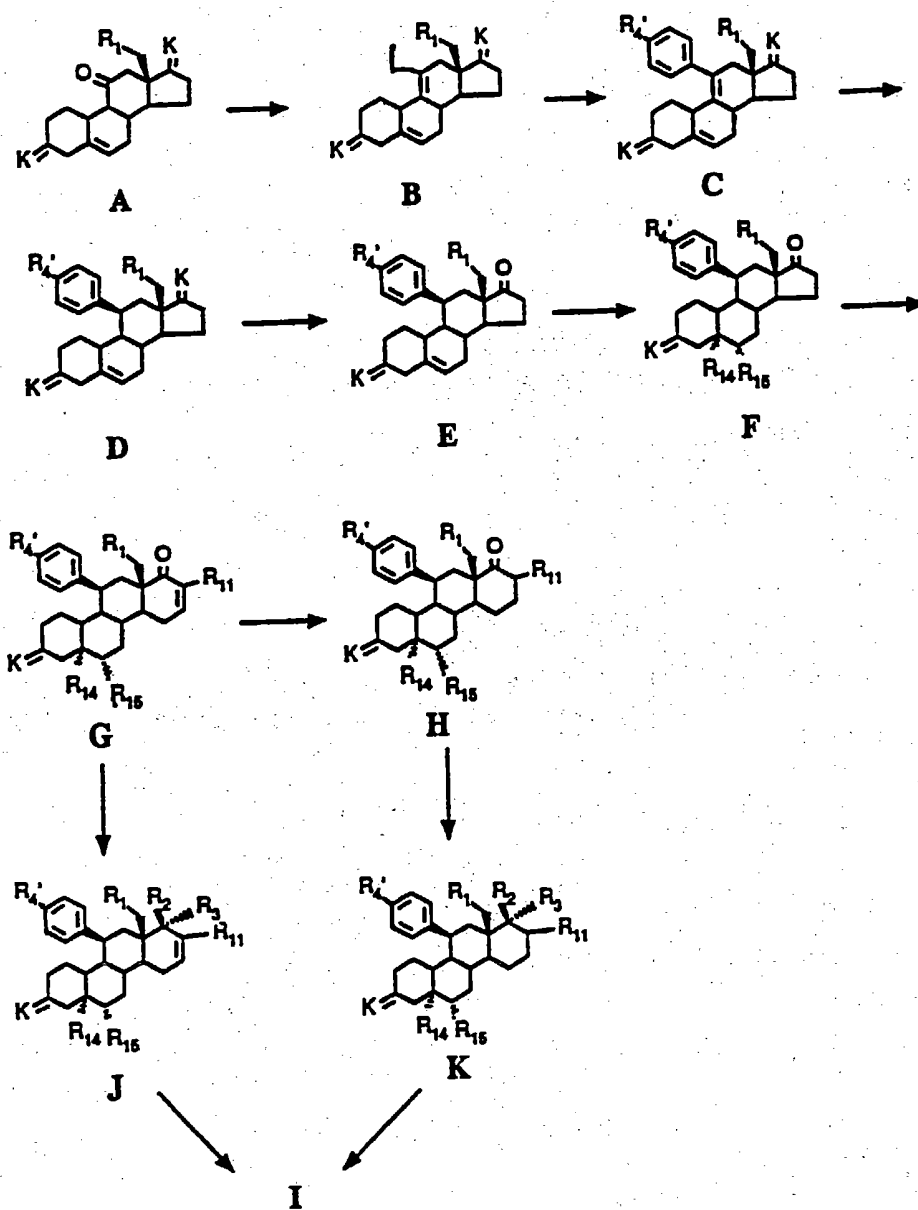
11 β -(4-Acetylphenyl)-17-fluor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17-fluor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17-fluor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

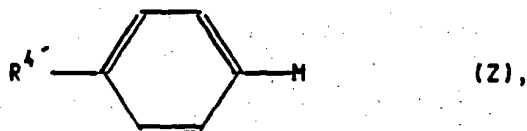
17 $\alpha\beta$ -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestr-4-en-3-on

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt gemäß nachfolgendem Reaktionsschema:



Gemäß der vorliegenden Erfindung wird Verbindung A (Recl. Trav. Chim. Bays-Pas 107, 331, (1988)) zunächst in eine Verbindung der Formel B überführt, wobei L für eine Perfluoralkylsulfonyloxygruppe $C_n F_{2n+1} SO_2 O-$ ($n = 1, 2, 3, 4$) steht.

Verbindung B wird in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Übergangsmetallkatalysators mit einer Arylverbindung der allgemeinen Formel Z



worin M für einen der Reste

-B(Alkyl)₂

-Sn(Alkyl)₃ Alkyl = C₁-C₄-Alkylrest

-B(OH)₂

-ZnHal

-MgHal Hal = Cl, Br, J

und R⁴ für einen der unter R⁴ genannten Reste stehen,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel C,

worin R¹ die in Formel I und R⁴ die in Formel 2 angegebene Bedeutung

haben und gegebenenfalls, wenn R⁴ in der Formel I eine andere Bedeutung

als R⁴ in der Formel C haben soll, eine Verbindung der allgemeinen Formel

C, worin R⁴ für ein Bromatom steht oder nach Überführung einer für R⁴

stehenden Methoxygruppe in eine Perfluoralkylsulfonyloxygruppe

$C_n F_{2n+1} SO_2 O-$ ($n=1,2,3,4$), mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin R⁴ die letztlich für diesen Substituenten in der Formel I gewünschte und M die bereits in Formel 2 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt.

Für L in der Verbindung B steht vorzugsweise die Trifluormethylsulfonyl-oxygruppe. Als Übergangsmetallkatalysator zur Kupplung der Arylverbindung der allgemeinen Formel Z mit der die Abgangsgruppe L aufweisenden Verbindung dient gemäß den Beispielen vorliegender Erfindung Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) (siehe nachstehend angegebene Literatur); genauso gut könnte aber Nickeltetrakis(triphenylphosphin) oder ähnliche Übergangsmetallkatalysatoren verwendet werden.

Die Variante, daß der letztendlich gewünschte Substituent R^4 über die Funktionalisierung eines Brom- oder Methoxysubstituenten $R^{4'}$ in der Verbindung C eingeführt wird, ist dann zu wählen, wenn die zu kuppelnde Arylverbindung der allgemeinen Formel Z, worin $R^{4'}$ bereits mit R^4 identisch ist, nicht zugänglich oder zur Kupplung nicht geeignet ist. Übergangsmetallkatalysierte Arylkupplungsreaktionen von Verbindungen des Typs der allgemeinen Formel Z mit Verbindungen, die eine Abgangsgruppe tragen, sind beispielsweise beschrieben in: mit $-Sn(Alkyl)_3$ -substituierten Aromaten: J.E. McMurry and S. Mohanraj, Tetrahedron Letters, 24, No. 27, S. 2723-2726, 1983; X. Lu und J. Zhu, Communications, S. 726-727, 1987; Q.-Y. Chen und Z.-Y. Yang, Tetrahedron Letters 27, No. 10, S. 1171-1174, 1986; S. Cacchi, P.G. Ciattini, E. Morera und G. Ortari, Tetrahedron Letters 27, No. 33, S. 3931-3934, 1986; A.M. Echavarren und J.K. Stille, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, S. 5478-5486 und J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, S. 1557; mit $-B(OH)_2$ und $-B(OAlkyl)_2$ -substituierten Aromaten: Y. Hoshino, N. Miyauchi und A. Suzuki, Bull. Chem. Soc. Jpn. 61, 3008 (1988); H. Matsubara, K. Seto, T. Tahara und S. Takahashi; Bull. Chem. Soc. Jpn. 62, 3896 (1989); mit $-ZnCl$ -substituierten Aromaten: R. McCague, Tet. Lett., 28, 701 (1987); A. Arcadi, A. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. Pietroni, Syn. Lett., 1, 1990, S. 47.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel D, die als Ausgangsprodukte für die Herstellung der 10 β -H-Steroide der allgemeinen Formel I geeignet sind, lassen sich bequem herstellen, indem eine Verbindung der Formel C, worin R^4 und R^1 die in den Formeln angegebene Bedeutung haben, ohne Zerstörung des aromatischen Systems und der 5,6-Doppelbindung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin R^4 und R^1 die bereits angegebene Bedeutung haben, reduziert wird.

Bei der Reduktion von C bildet sich die 11 β -Arylverbindung D (stereoselektive Reduktion).

Zur Reduktion der 9(11)-Doppelbindung in C kommen erfindungsgemäß verschiedene Methoden infrage:

erfindungsgemäß bevorzugt ist die Reduktion mit einem elektropositiven Metall in einem elektronensolvatisierenden Lösungsmittel oder in einem einen Lösungsvermittler enthaltenden Lösungsmittel. Als elektronensolvatisierendes Lösungsmittel kommt in erster Linie Ammoniak in Betracht.

Für die Reduktion genügen bereits equimolare Mengen Reduktionsmittel, es kann jedoch auch ein beträchtlicher Überschuß Reduktionsmittel verwendet werden, ohne daß das aromatische System und/oder die 5,6-Doppelbindung angegriffen werden/wird.

Als elektropositive Metalle sind alle für eine Birch-Reduktion geeigneten Metalle verwendbar. Erfindungsgemäß sind Lithium, Kalium, Natrium und Calcium -und von diesen Lithium insbesondere - bevorzugt.

Selektive Spaltung der Ketoschutzgruppe in 17-Position mit einer schwachen Säure (Essigsäure, Oxalsäure) ergibt die Verbindung E.

Die Verbindungen der Formel E werden epoxidiert, zum Beispiel unter Verwendung organischer Persäure oder mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Hexachloraceton oder Nitrotrifluoracetophenon. Die folgenden Umsetzungen werden entweder in Gegenwart des Epoxids oder aber durch reduktive Öffnung unter Verwendung komplexer Hydride zu Verbindungen des Typs F mit R¹⁴=OH und R¹⁵=H durchgeführt. Anschließend sind durch Reaktion der Enolverbindungen der 17-Ketone F, zum Beispiel des Trialkylsilylenolethers mit Carbenen vom Typ CXY, wobei X=Y=Cl; X=Y=Br; X=F, Y=Cl; X=Cl, Y=Methyl oder X=Cl, Y=H sein kann, oder durch Simmons-Smith-Reaktion mit anschließender Öffnung der 3-Ringaddukte Verbindungen der allgemeinen Formel G mit R₁₁=F, Cl, Br, Methyl oder Wasserstoff zugänglich. Die entsprechenden Carbene CXY können zum Beispiel aus CH₃CH₂CXY CHX₂Y oder CH₂CXY beim Behandeln mit Basen, wie Kaliumtertiärbutanolat oder aus dem Natriumsalz der Trichloressigsäure oder der Tribromessigsäure durch Erwärmen in geeigneten Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Dimethoxyethan/Tetrachlorethylen oder aus den Estern der Trichloressig-

säure oder Tribromessigsäure zum Beispiel durch Reaktion mit Natrium-methanolat erzeugt werden. Gegebenenfalls können durch Hydrierung oder Reaktion mit Trialkylzinnhydriden von G auch Verbindungen vom Typ H dargestellt werden, wobei R_{11} hier für Methyl oder Wasserstoff steht. Die 17-Chlorverbindungen können auch nachträglich durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder Birch-Reaktion in die entsprechenden 17-un-substituierten Verbindungen überführt werden.

Alternativ hierzu kann die Ringerweiterung auch über eine Tifenau-Demjenov-Umlagerung, ausgehend von den Verbindungen des Typs F erfolgen, wobei man in diesem Fall direkt zu H gelangt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln 6 und H können nun in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Hierzu werden zunächst die am 17^{α} -C-Atom gewünschten Substituenten R^2 und R^3 eingeführt. Diese Einführung erfolgt analog literaturbekannten Verfahren (z.B., J. Fried, J.A. Edwards, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Van Nostrand Reinhold Company, 1972, Vol. 1 und 2; "Terpenoids and Steroids", Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1-2) durch nucleophile Addition an das C- 17^{α} -Keton.

Die Einführung des Substituenten $-C\equiv C-Y$ als R^3 , wobei Y die oben angegebene Bedeutung hat, erfolgt mit Hilfe einer metallierten Verbindung der allgemeinen Formel $MC\equiv C-Y'$, in der Y' eine Alkin-Schutzgruppe, wie zum Beispiel Trimethylsilyl oder tert.-Butyldimethylsilyl, ist.

Die metallorganische Verbindung kann auch in situ gebildet und mit dem 17-Keton zur Reaktion gebracht werden. So kann man zum Beispiel auf das 17-Keton in einem geeigneten Lösungsmittel Acetylen und ein Alkalimetall, insbesondere Kalium, Natrium oder Lithium, in Gegenwart eines Alkohols oder in Gegenwart von Ammoniak einwirken lassen. Das Alkalimetall kann auch in Form von zum Beispiel Methyl- oder Butyllithium zur Einwirkung kommen. Als Lösungsmittel sind insbesondere Dialkylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol und Toluol geeignet.

Die Einführung von 3-Hydroxypropin, -propen in 17^a-Stellung erfolgt durch Umsetzung des 17^a-Ketons mit dem Dianion des Propargylalkohols (3-Hydroxypropin), zum Beispiel dem in situ generierten Dikaliumsalz des Propargylalkohols, zum 17^a-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-17^β-hydroxyderivat oder mit metallierten Derivaten des 3-Hydroxypropins, zum Beispiel mit 1-Lithium-3-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-prop-1-in-1-id, zum 17^a-[3-(Tetrahydropyran-2'-yloxy)-prop-1-ynyl]-17^β-hydroxyderivat, die anschließend zu den 17^a-(3-Hydroxypropyl- bzw. Hydroxypropenyl)-17^β-hydroxy-Verbindungen hydriert werden können. Das gelingt zum Beispiel durch Hydrierung bei Raumtemperatur und Normaldruck in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Propanol, Tetrahydrofuran (THF) oder Essigester unter Zusatz von Edelmetall-Katalysatoren wie Platin oder Palladium.

Die Einführung homologer Hydroxyalkin-, Hydroxyalken- und Hydroxyalkangruppen erfolgt in entsprechender Weise mit Homologen des Propargylalkohols.

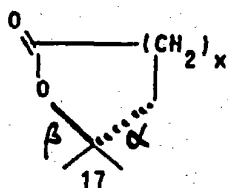
Die Verbindung mit der Z-konfigurierten Doppelbindung in der Hydroxypropenylgruppe entsteht durch Hydrieren der acetylenischen Dreifachbindung mit einem desaktivierten Edelmetallkatalysator (J. Fried, J.A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 134; und H.O. House: Modern Synthetic Reactions 1972, Seite 19). Als desaktivierte Edelmetallkatalysatoren kommen beispielsweise 10% Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines Amins oder 5 % Palladium auf Calciumcarbonat unter Zusatz von Blei(II)acetat infrage. Die Hydrierung wird nach der Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen.

Die Verbindung mit der E-konfigurierten Doppelbindung in der Hydroxypropenylgruppe entsteht durch Reduktion der acetylenischen Dreifachbindung in an sich bekannter Weise. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Methoden zur Umwandlung von Alkinen in trans-Olefine beschrieben, beispielsweise die Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak (J. Am. Chem. Soc. 63 (1941) 216), mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak (J. Chem. Soc. 1955, 3558), mit Lithium in niedermolekularen Aminen (J. A. Chem. Soc. 77 (1955) 3378), mit Boranen (J. Am. Chem. Soc. 93 (1971) 3395 und 94 (1972) 6560), mit Diisobutylaluminiumhydrid und Methyl-Lithium (J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 5085) und insbesondere mit Lithium-aluminiumhydrid/Alkoholat (J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 4245). Eine weitere Möglichkeit ist die Reduktion der Dreifachbindung mit Chrom(II)-sulfat in Gegenwart von Wasser oder Dimethylformamid in schwach saurem Milieu (J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 4358) sowie allgemein die Reduktion durch Einwirkung von Übergangsmetallverbindungen unter Wechsel der Oxydationsstufe.

Die Einführung der Hydroxyalkene kann auch direkt erfolgen durch Addition einer entsprechenden metallierten Hydroxyalkenylverbindung, wie zum Beispiel 1-Lithium-3-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-prop-1(E)-en (J. Org. Chem. 40 2265) oder 1-Lithium-3-(tetrahydropyran-2'-yloxy)-prop-1(Z)-en (Synthesis 1981, 999) Homologe können auf diese Art ebenfalls eingeführt werden.

Die Einführung von 3-Hydroxypropan in 17^a-Stellung kann ebenfalls direkt durch Umsetzung des 17^a-Ketons mit metallierten Derivaten von 3-Halogen-propanolen - wobei die Hydroxygruppe im Metallierungsschritt als Alkoholat (Tetrahedron Letters 1978, 3013) oder als geschützte Funktion (J. Org. Chem. 37, 1947) vorliegt - zu der 17-(3-Hydroxypropyl)-17^a-hydroxy-verbindung bzw. zu der an der terminalen Hydroxygruppe geschützten Verbindung erfolgen. Als Schutzgruppen kommen zum Beispiel die Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl- und Methoxymethylgruppen in Frage.

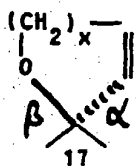
Werden Endprodukte der Formel I gewünscht mit R²/R³ in der Bedeutung von



x = 1 oder 2

so wird die 17-(3-Hydroxypropyl)- bzw. 17-(4-Hydroxybutyl)-Verbindung in an sich bekannter Weise oxydiert, zum Beispiel mit Jones' Reagenz, Braunstein, Pyridiniumdichromat, Pyridiniumchlorochromat, Chromsäure-Pyridin oder dem Fetizon-Reagenz Silbercarbonat/Celite (Compt. rend. 267 [1968] 900).

Die Darstellung von Endprodukten der Formel I mit R^2/R^3 in der Bedeutung von



x = 1 oder 2

erfolgt durch Ringschlußreaktion des entsprechenden 17-(3-Hydroxyprop-1-(2) nyl- bzw. 17-(4-Hydroxybut-1-(2)-enyl-17- β -hydroxy-Eduktes. Hydrierung des ungesättigten 5- oder 6-Ring-Spiroethers am Palladium/Aktivkohle-Kontakt führt zu den gesättigten Spiroethern.

Der Aufbau der 17-Cyanmethylseitenkette erfolgt in an sich bekannter Weise aus dem 17-Keton zum Beispiel über das 17-Spiroepoxid und Spaltung des Spiroepoxids mit HCN gemäß Z. Chem. 18 (1978) 259-260.

Auch die Einführung der 17-Hydroxyacetylseitenkette erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise nach den in J. Org. Chem. 47 (1982), 2993-2995, Chem. Ber. 113 (1984), 1184 bzw. US-Patent 4.600.538 beschriebenen Methoden.

Freie Hydroxygruppen können in an sich bekannter Weise alkyliert oder acyliert werden.

Der nächste Reaktionsschritt dient dem Aufbau des Substituenten R^4 bzw. $R^{4'}$ in p-Stellung am 11 β -Phenylring.

Diese Vorgehensweise ist dann erforderlich, wenn R^4 nicht direkt bei der Kupplung der Verbindung B mit der Arylverbindung Z zur Verbindung C eingeführt wird. Prinzipiell kann dieser Reaktionsschritt auf jeder Stufe des Verfahrens, auch noch nach Abspaltung der Schutzgruppe(n), durchgeführt werden.

Als Ausgangspunkt für diesen Aufbau dient eine Verbindung, worin $R^4 = OH$ ist, die aus der entsprechenden Methoxyverbindung durch Etherspaltung, beispielsweise mit Natriumethanthiolat in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, erhältlich ist.

Durch Umsetzung der Hydroxyverbindung mit einem Perfluor-(C_1-C_4)-alkylsulfonsäureanhydrid oder -halogenid in Gegenwart einer Base wie Pyridin oder 4-(Dimethylamino)-pyridin gelangt man zur entsprechenden 11 β -[4-(perfluoralkylsulfonyloxy)phenyl]-Verbindung (P.J. Stang, M. Hanack und L.R. Subramanian, *Synthesis* 85, (1982)). Die Perfluoralkylsulfonat-Bildung kann auch schon auf einer früheren Stufe stattfinden. Bei der sich anschließenden Kupplung der 11 β -Arylverbindung mit $R^{4''}-Sn(Alkyl)_3$ oder $R^{4''}-BL_2$ wird entweder so vorgegangen, daß in einer Übergangsmetallkatalysierten Reaktion (vorzugsweise Pd^0) die Perfluoralkylsulfonatabgangsgruppe unter im wesentlichen fast gleichzeitiger Substitution durch den gewünschten Substituenten oder dessen Vorstufe verdrängt wird (Arylkupplungen mit Zinnverbindungen: J.E. McMurry and S. Mohanraj, *Tetrahedron Letters*, 24, No. 27, S. 2723-2726, 1983; X. Lu und J. Zhu, *Communications*, S. 726-727, 1987; Q. -Y. Chen und Z.-Y. Yang, *Tetrahedron Letters* 27, No. 10, S. 1171-1174, 1986; S. Cacchi, P.G. Ciattini, E. Morera und G. Ortari, *Tetrahedron Letters*, 27, No. 33, S. 3931-3934, 1986; A.M. Echavarren und J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, S. 5478-5486; mit Borverbindungen: *Synthesis* 936 (1984), *Chem.Pharm.Bull.* 33, 4755-4763 (1985); *J.Org.Chem.* 49, 5237-5243 (1984); *Bull.Chem.Soc. Jpn.* 61, 3008-30108 (1988) oder es wird aus der Perfluoralkylsulfonat-Verbindung intermediär und Übergangsmetallkatalysiert eine entsprechende Tri-organylstannyl-, vorzugsweis Tri-n-alkylstannyl-Verbindung hergestellt.

stellt [J.K. Stille, Angew. Chem. 98 (1986), S. 504-519]. Diese wird anschließend in einer Eintopf-Reaktion mit einem halogen-, vorzugsweise brom- oder jodsubstituierten carbocyclischen oder heterocyclischen Aromaten [Y. Yamamoto, Y. Azuma, H. Mitoh, Communications, S. 564-565, 1986; T. J. Bailey, Tetrahedron Letters, 27, No. 37, S. 4407-4410, 1986], der gegebenenfalls noch weitere Substituenten tragen kann, umgesetzt; der 11 β -Phenylrest weist darin dann die gewünschte bzw. einen Vorläufer der gewünschten Substitution auf.

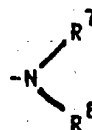
Zahlreiche derartige Umsetzungen mit Steroiden, in denen eine Trifluormethansulfonat-Gruppe sich in 4-Stellung eines 11 β -Phenylringes befindet, sind in der EP-A-0283428 beschrieben.

Freie Hydroxygruppen können in an sich bekannter Weise alkyliert oder acyliert werden.

Dialkylamine können durch geeignete Oxidationsmittel (z.B. Wasserstoffperoxid bzw. Persäuren) in die gewünschten N-Oxide [siehe z.B. Kontakte (Darmstadt) 1986.3.S.12] überführt werden.

Verbindungen mit einem Dialkylamin-Substituenten am 11 β -Phenylring können durch Reaktion mit Bromcyan in aprotischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Diäthan, Benzol oder Toluol bei erhöhter Temperatur (Amin-Abbau nach Braun) analog den zum Beispiel in Org. Reactions 7, 198 (1953), K.W. Bentley, Techniques of Organic Chemistry 11, 773 (1963) und Houben-Weyl, 5/4, 151 (1960) angegebenen Vorschriften in guter Ausbeute in die entsprechenden (N-Cyan-N-alkylaminoaryl)derivate überführt werden.

Diese werden je nach der letztlich gewünschten Bedeutung von



im Endprodukt in an sich bekannter Weise zu den entsprechenden Dialkylamin-Verbindungen (zum Beispiel mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zu den N-Formyl-N-alkylaminophenyl-Zwischenprodukten und anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid) bzw. N-H-N-alkyl-Verbindungen reduziert (zum Beispiel mit Lithiumaluminiumhydrid oder mit Lithium in flüssigem Ammoniak). Die letzteren werden anschließend gegebenenfalls in literaturbekannter Weise acyliert und gegebenenfalls anschließend in bekannter Weise mit z.B. Lithiumaluminiumhydrid zum neuen Dialkylaminderivat reduziert (s. DE 36 23 038).

Gegebenenfalls kann auch zuerst der Substituent R^4 aufgebaut werden und anschließend die Einführung der Substituenten R^2 und R^3 vorgenommen werden, je nachdem, ob die Verfahrensbedingungen des zweiten Reaktionsschrittes die zuerst eingeführten oder aufgebauten Substituenten beeinträchtigen.

Noch vorhandene Schutzgruppen werden nach gängigen Methoden abgespalten.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Sauerstoffatoms können gewünschtenfalls durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von tertiären Aminen bei Temperaturen zwischen -20 und $+40^\circ\text{C}$ in die Oxime (Formel I mit X in der Bedeutung der Hydroxyiminogruppierung $\text{N}\sim\text{OH}$, wobei die Hydroxygruppe syn- oder antiständig sein kann) überführt werden. Geeignete tertiäre Basen sind beispielsweise Trimethylamin, Triäthylamin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), wobei Pyridin bevorzugt ist.

Die Entfernung der 3-Oxogruppe zu einem Endprodukt der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung von 2 Wasserstoffatomen kann z.B. nach der in der DE-A-2805490 angegebenen Vorschrift durch reduktive Spaltung des Thioketals erfolgen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren sind wertvolle Pharmaka. So verfügen sie über eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor und besitzen überraschend starke antigestagene sowie antiglucocorticoide, antimineralcorticoide und antiandrogene Eigenschaften. Diese wichtigen biologischen Wirksamkeiten können für medizinische Zwecke genutzt werden.

Wirkstoffe dieser Art mit ausgeprägter antigestagener Aktivität sind zur Auslösung von Aborten geeignet, da sie das zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft erforderliche Progesteron vom Rezeptor verdrängen. Sie sind deshalb wertvoll und interessant im Hinblick auf ihre Verwendung zur postcoitalen Fertilitätskontrolle.

Die neuen Verbindungen können außerdem zur Behandlung der Endometriose dienen. Sie können auch gegen hormonelle Unregelmäßigkeiten, zur Menstruationsauslösung und zur Geburtseinleitung eingesetzt werden. Außerdem können sie für die Behandlung von hormonabhängigen Carcinomen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren weisen auch eine antiglucocorticoide Aktivität auf und können somit auch als Arzneimittel zur Therapie corticoid-induzierter Störungen (Glaukom) sowie zur Bekämpfung von Nebenwirkungen, die bei langfristiger Behandlung mit Glucocorticoiden auftreten (Cushing-Syndrom) eingesetzt werden. Sie ermöglichen daher auch die auf eine Supersekretion der Glucocorticoide zurückzuführenden Störungen, vor allem die Adipositas, Arteriosklerose, Hypertension, Osteoporose, Diabetes sowie die Insomnie zu bekämpfen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren mit antiandrogener Aktivität können bei der Behandlung der Hypertrophie und des Prostatakarzinoms verwendet werden. Sie ermöglichen weiterhin eine spezifische Therapie von Androgenisierungserscheinungen bei Frauen: die pathologische Behaarung bei Hirsutismus, die androgenetische Alopezie sowie die gesteigerte Talgdrüsenfunktion bei Akne und Seborrhoe sind günstig beeinflussbar.

Die Erfindung betrifft somit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, perkutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens^(R) oder Myrj^(R), Magnesiumstearat, wäßrigen oder nichtwäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. ätherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung oder eines ihrer Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren enthalten.

Als Additionssalze der erfindungsgemäßen Produkte mit Säuren sind insbesondere die Hydrochloride und die Methansulfonate zu nennen. Eine Dosiseinheit enthält etwa 1-100 mg Wirkstoff(e).

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 1-1000 mg pro Tag.

Pharmakologische Untersuchungen:

Die starke Affinität zum Gestagenrezeptor ergibt sich aus dem bekannten, u.a. in der EP-A-0 190 759 beschriebenen Gestagenrezeptor-Bindungstest. Folgende Verbindungen wurden untersucht:

17-Chlor-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17 α -homoestra-4,16-dien-3-on (A)

17-Chlor-17 α β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17 α -homoestra-4,16-dien-3-on (B)

17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17 α β -hydroxy-17 α -methyl-17 α -homoestra-4,16-dien-3-on (C)

Die untersuchten Verbindungen weisen folgende Kompetitionsfaktoren auf (Bezugsubstanz: ³H-Progesteron; Gewebe aus Kaninchenuterus).

Testverbindung	A	B	C
Kompetitionsfaktor K	1,5	3,5	4,5

Zur Kennzeichnung der antigestagenen Wirkung wurde die abortive Wirkung an graviden Ratten nach dem in der EP-A-0 283 428 beschriebenen Test bestimmt.

Untersucht wurden die Verbindungen A, B und C (siehe Tabelle 1). Applikation der Testverbindungen an d5-d7 p.c. p.o.; Autopsie an d9 p.c.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1**Herstellung von 17-Chlor-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-
-17 α -homoestra-4,16-dien-3-on (1K)****A) 3,3;17,17-Bis[1,2-ethandiylobis(oxy)]-11-[[[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]estra-5,9(11)-dien
(1A)]**

26,1 g 3,3;17,17-Bis[1,2-ethandiylobis(oxy)]estr-5-en-11-on werden in 350 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und unter Schutzgas mit 18 ml 2,6-Di-tertiär-butylpyridin versetzt. Nach Kühlen dieser Lösung auf 0°C werden 12,9 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zutropft. Danach wird das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur nachgeführt. Zur Aufarbeitung wird es auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mit Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden neben 16,4 ml 2,6-Di-tertiär-butylpyridin und 5,1 g 3,3;17,17-Bis[1,2-ethandiylobis(oxy)]estr-5-en-11-on 27 g der Titelverbindung 1A als weißer Schaum erhalten.

$$[\alpha]^{20}_D = +104^\circ (\text{CHCl}_3; c=0.505)$$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5,58 dbr ($J=5$ Hz, 1H, H-6); 3,7-4,0 m (8H, Ketal); 2,88 dbr ($J=11$ Hz, 1H, H-10); 2,74 dtr ($J=16, 2.5$ Hz, 1H, H-12); 2,18-2,33 m (2H, H-4); 0,84 s (3H, H-18).

B) 3,3;17,17-Bis[1,2-ethandiylobis(oxy)]-11-(4-methoxyphenyl)estra-5,9(11)-dien (1B)

27 g 1A werden in einem Gemisch aus 450 ml absolutem Toluol und 210 ml absolutem Ethanol gelöst und nacheinander mit 3,1 g Palladiumtetrakis(triphenylphosphin), 4,5 g Lithiumchlorid, 70 ml 2 molarer Natriumcarbonatlösung und 9 g (4-Methoxyphenyl)boronsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 2 Stunden bei 95 °C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit 5 %-iger Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch

C) 3,3;17,17-Bis[1,2-ethandiylobis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)estr-5-en (1C)

1000 ml Ammoniak werden bei -70 °C kondensiert und mit 1,80 g Lithium versetzt. Nach Auftreten der charakteristischen Blaufärbung werden 24 g 1B gelöst in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran zutropft. Nach 20-minütigem Nachrühren zersetzt man das überschüssige Lithium durch Zugabe von Wasser, dampft den Ammoniak ab, gießt das Reaktionsgemisch auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert die wäßrige Phase mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingengt. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 19,6 g der Titelverbindung 1C und 1,8 g 3,3;17,17-Bis[1,2-ethandiylobis(oxy)]-11-(4-hydroxyphenyl)estra-5,9(11)-dien als weiße Schäume isoliert.

D) 3,3-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)estr-5-en-17-on (1D)

59 g Kieselgel werden in 130 ml Methylenchlorid suspendiert mit 5,9 ml gesättigter Oxalsäurelösung versetzt und 15 Minuten nachgerührt. Zu dieser Suspension werden 19,6 g 1C gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 4 Stunden nachgerührt. Anschließend wird es über eine Fritte abgesaugt, der Frittenrückstand mit Methanol/Methylenchlorid nachgewaschen und das so erhaltene Filtrat mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Man erhält 13,77 g 1D als weißen Schaum.

E) 3,3-[1,2-Ethandiylobis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)-5,6 α -epoxy-5 α -estran-17-on (1E)

4,75 g 1D werden in 35 ml Methylenchlorid gelöst. Man versetzt mit 3,8 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, kühlt auf 0°C und gibt 1,23 g *m*-Nitrotrifluoracetophenon hinzu. Anschließend werden 4,66 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung hinzutropft. Es wird 4 Tage bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird die Reaktionslösung vorsichtig bei leichter Kühlung mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung versetzt. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit 5%iger Natriumhydroxidlösung sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Es wird im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält 3,74 g 1E.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,24 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 6,79 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 3,72-4,02 m (4H, Ketal); 3,80 s (3H, OMe); 3,25 ddbr (J=7, 5 Hz, 1H, H-11); 2,97 d (J=5 Hz, 1H, H-6); 0,60 s

F) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)-5 α -estra-5,17 β -diol (1F)

3,74 g 1E werden in 250 ml absolutem Ethanol gelöst. Man gibt vorsichtig 6,45 g Natriumborhydrid hinzu und kocht 1 Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Wasser gegossen. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 3,99 g 1F, welches als Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,29 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 6,78 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 3,85-3,97 m (4H, Ketal); 3,70 s (3H, OMe); 3,58 ddbr (J=14, 7 Hz, 1H, H-17); 3,12 m (1H, H-11); 0,47 s (3H, H-18)

G) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5-hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-5 α - estran-17-on (1G)

Zu 7,9 ml Pyridin in 30 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C 2,36 g Chromtrioxid und läßt 30 Minuten nachrühren. Dann wird eine Lösung von 1,74 g 1F in 6 ml Methylenchlorid hinzugetropfelt und 1 Stunde bei 0°C nachgerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit 5%iger Natriumhydroxidlösung, sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Diisopropylether gereinigt. Man erhält 1,21 g der Titelverbindung 1G.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,29 d (10 Hz, 2H, Ar); 6,78 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 3,85-4,00 m (4H, Ketal); 3,78 s (3H, OMe); 3,18 m (1H, H-11); 0,58 s (3H, H-18)

H) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)-17-[(trimethylsilyl)oxy]-5 α -estr-16-en-5-ol (1H)

Aus 1,10 ml Diisopropylamin und 4,8 ml einer 1,6 molaren Butyllithiumlösung (in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran bei -30°C Lithiumdiisopropylamin erzeugt. Dann tropft man bei -40°C 1,21 g 1G in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu und rührt 1 Stunde nach. Anschließend werden 1,04 ml Trimethylsilylchlorid hinzugetropfelt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach, gießt dann die Reaktionslösung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene 1H wird direkt weiter eingesetzt.

I) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5-hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17a-homo-5 α -estr-16-en-17a-on (1I)

Hierzu löst 1H man in einer Mischung aus 2,5 ml Ethylenglycoldimethylether und 7,55 ml Tetrachlorethylen, versetzt mit 980 mg Natriumtrichloracetat und kocht 20 Stunden unter Rückfluß (nach ca. 8 Stunden werden weitere 980 mg Natriumtrichloracetat hinzugefügt). Anschließend wird die Reaktionslösung auf Wasser gegossen. Man extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 800 mg 1I.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,31 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 6,98 dd (J=6, 1.5 Hz, 1H, H-16); 6,79 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 3,85-3,98 m (4H, Ketal); 3,22 ddbr (J=7, 5 Hz, 1H, H-11); 2,64 ddd (J=19, 5.5, 4.5 Hz, 1H, H-15 β); 2,38 dd (J=15, 1.5 Hz, 1H, H-12 β); 2,08 dd (J=19, 2.5 Hz, 1H, H-15 α); 1,95 dd (J=15, 5.5, 1H, H-12 α); 0,73 s (3H, H-18)

K) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17 $\alpha\beta$ -diol (1K)

In 130 ml absolutes Tetrahydrofuran wird bei 0°C über 40 Minuten Propin geleitet. Der Reaktionskolben wird mit Argon gespült und anschließend werden bei -8°C 10,3 ml einer 1,6 molaren Butyllithiumlösung in Hexan hinzuge tropft. Man rührt 30 Minuten nach und tropft dann 800 mg 1I, gelöst in 8,2 ml THF, hinzu. Es wird 2 Stunden bei 0°C nachgerührt. Danach werden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung dazuge tropft. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 781 mg 1K. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,31 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 6,78 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 5,79 dd (J=5, 2.5 Hz, 1H, H-16); 3,86-4,00 m (4H, Ketal); 3,80 s (3H, OMe); 3,22 ddbr (J=7, 5 Hz, 1H, H-11); 2,53 dd (J=14, 6.5 Hz, 1H, H-15 β); 2,13 dd (J=14, 2.5 Hz, 1H, H-15 α); 1,93 s (3H, Me); 0,56 s (3H, H-18)

L) 17-Chlor-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17 α -homoestra-4,16-dien-3-on (1L)

779 mg 1K werden in 26 ml Aceton gelöst. Man versetzt mit 1,95 ml 2 molarer wäßriger Salzsäure und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionslösung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan und Ethylacetat gereinigt. Man erhält 435 mg der Titelverbindung 1L als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,35 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 6,83 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 5,86 sbr (1H, H-4); 5,80 dd (J =5, 1 Hz, 1H, H-16); 3,80 s (3H, OMe); 3,39 ddbr (J =7, 5 Hz, 1H, H-11); 2,89 m (1H, H-10); 1,92 s (3H, Me); 0,68 s (3H, H-18)

$[\alpha]_D^{20}$ = -120° (CHCl_3 ; c =0,510)

Beispiel 2

Herstellung von 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17 α -homoestra-4,16-dien-3-on (2G)

A) 3,3-[1,2-Ethandivlbis(oxy)]-11 β -(4-hydroxyphenyl)-5 α -estra-5,17 β -diol (2A)

2,41 g 1F werden in 25 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Man versetzt im Argonstrom mit 1,53 g Natriummethanthiolat und kocht 2 Stunden unter Rückfluß. Anschließend wird die Reaktionslösung auf ca. 50 ml Eiswasser gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1,37 g 2A als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,23 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 6,71 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 3,85-3,97 m (4H, Ketal); 3,58 dd (J =12, 5 Hz, 1H, H-17); 3,12 m (1H, H-11); 0,46 s (3H, H-18)

B) 3,3-[1,2-Ethandivlbis(oxy)]-11 β -[4-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]phenyl]-5 α -estra-5,17 β -diol (2B)

1,37 g 2A werden in 50 ml absolutem Methylenchlorid gelöst. Man versetzt mit, 1,94 g Dimethylaminopyridin, kühlt auf -78°C und tropft 0,7 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid hinzu. Anschließend läßt man 2 Stunden bei -78°C rühren und gießt dann auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man rührt 30 Minuten nach und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan und Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1,14 g 2B als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,48 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 7,16 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 3,84-3,97 m (4H, Ketal); 3,58 dd (J =12,5, 5 Hz, 1H, H-17); 3,21 ddbr (J =7, 5 Hz, 1H, H-11); 0,41 s (3H, H-18)

C) 3,3-[1,2-Ethandivlbis(oxy)]-5-hydroxy-11 β -[4-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]phenyl]-5 α -estran-17-on (2C)

Zu 4,07 ml Pyridin in 15 ml Methylenchlorid gibt man 1,22 g Chromtrioxid und rührt 15 Minuten bei 0°C nach. Anschließend werden 1,14 g 2B in 5 ml Methylenchlorid hinzuge tropft. Man läßt eine weitere Stunde bei 0°C rühren. Die Reaktionslösung wird dann mit 5%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung, sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan und Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1,03 g 2C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,48 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 7,18 d (J =10, 2H, Ar); 3,85-3,98 m (4H, Ketal); 3,28 ddbr (J =7, 5 Hz, 1H, H-11); 0,54 s (3H, H-18)

D) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandivlbis(oxy)]-5-hydroxy-11 β -[4-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]phenyl]-17 α -homo-5 α -estr-16-en-17 α -on (2D)

Aus 0,78 ml Diisopropylamin und 3,46 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in

11 β -[4-[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]phenyl]-17-[(trimethylsilyl)oxy]-5 α -estr-16-en-5-ol hergestellt. Dann werden durch Rückflußkochen mit 660 mg Natriumtrichloracetat in einer Mischung aus 1,9 ml Ethylenglycoldimethylether und 5,2 ml Tetrachlorethylen 387 mg 2D dargestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,51 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 7,18 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 7,01 dd (J=6, 2 Hz, 1H, H-16); 3,85-4,00 m (4H, Ketal); 3,31 ddb (J=7, 5 Hz, 1H, H-11); 2,66 ddd (J=19, 6, 4,5 Hz, 1H, H-15 β); 2,39 dd (J=15, 1,5 Hz, 1H, H-12 β); 2,12 dd (J=19, 2,5 Hz, 1H, H-15 α); 2,01 dd (J=15, 6 Hz, 1H, H-12 α)

E) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-11 β -[4-[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]phenyl]-17 α -homo-5 α -estr-16-en-5,17 $\alpha\beta$ -diol (2E)

Wie in Beispiel 1K) beschrieben werden aus 4 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan, 387 mg 2D und Propin in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran 408 mg 2E dargestellt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,49 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 7,16 d (J=10 Hz, 2H, Ar); 5,38 dd (J=5, 2,5 Hz, 1H, H-16); 3,85-4,00 m (4H, Ketal); 3,40 ddb (J=7, 5 Hz, 1H, H-11); 2,59 dd (J=14, 6 Hz, 1H, H-15 β); 2,16 dd (J=14, 2,5 Hz, 1H, H-15 α); 1,92 s (3H, Me), 0,54 s (3H, H-18)

Die Verbindung 2E läßt sich auch auf folgendem Wege herstellen:

AA) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-11 β -(4-hydroxyphenyl)estr-5-en-17-on (2AA)

Analog zu Beispiel 2A) werden 20 g 1D und 13,4 g Natriummethanthiolat in 350 ml Dimethylformamid umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird auf 600 ml Eiswasser gegossen und über Nacht nachgerührt. Es wird abgesaugt und das Filtrat mehrmals mit Wasser gewaschen. Man erhält 19 g 2AA, die ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt werden.

AB) 11 β -[4-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]phenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]estr-5-en-17-on (2AB)

8,9 g 2AA werden in 90 ml Dimethylformamid gelöst. Man addiert 4,63 g 1H-Imidazol und 4,93 g Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silylchlorid und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, filtriert und engt am Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 10,27 g 2AB als weißen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,09 d (J=8 Hz, 2H, Ar); 6,63 d (J=8 Hz, 2H, Ar); 5,46-5,48 m (1H, H-6); 3,80-3,90 m (4H, Ketal); 3,30 ddbr (J=5, 7 Hz, 1H, H-11); 0,88 s (9H, t-Bu); 0,50 s (3H, C-18); 0,10 s (6H, SiMe₂)

AC) 11 β -[4-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]phenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5,6 α -epoxy-5 α -estran-17-on (2AC)

Wie unter Beispiel 1E) beschrieben werden 2,63 g 2AB, 549 mg 3-Nitrotrifluoracetophenon, 209 ml 30%iges Wasserstoffperoxid und 1,7 ml gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung in 20 ml Dichlormethan umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 1,9 g 2AC als weißen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,19 d (J=8 Hz, 2H, Ar); 6,72 d (J=8 Hz, 2H, Ar); 3,80-4,00 m (4H, Ketal); 3,22 ddbr (J=5, 7 Hz, 1H, H-11); 2,96 d (J=5 Hz, 1H, H-6); 0,96 s (9H, t-Bu); 0,60 s (3H, C-18); 0,20 s (6H, SiMe₂)

AD) 11 β -[4-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]phenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -estra-5,17 β -diol (2AD)

Zu 550 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 3,85 g 2AC gelöst in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran, addiert. Man läßt 30 Minuten bei 0°C nachrühren und addiert dann vorsichtig 5 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Der ausgefallene Niederschlag wird über Celite abfiltriert. Das Filtrat wird mit Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt am Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 3,26 g 2AD als weißer Schaum er-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,20 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,70 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 3,85-4,00 m (4H, Ketal); 3,55 m (1H, H-17); 3,10 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 0,98 s (9H, t-Bu); 0,48 s (3H, C-18); 0,18 s (6H, SiMe₂)

AE) 11 β -[4-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]phenyl]-3,3-[1,2-ethandivlbis(oxy)]-5-hydroxy-5 α -estran-17-on (2AE)

3,37 g 2AD, 3,73 g Chromtrioxid und 1,24 ml Pyridin werden analog zu Beispiel 1G) umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 3,23 g 2AE als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,20 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,70 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 3,85-3,95 m (4H, Ketal); 3,15 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 0,95 s (9H, t-Bu); 0,57 s (3H, C-18); 0,15 s (6H, SiMe₂)

AF) 11 β -[4-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]phenyl]-3,3-[1,2-ethandivlbis(oxy)]-17-[(trimethylsilyl)oxy]-5 α -estr-16-en-5-ol (2AF)

Aus 1,08 g 2AE, 0,7 ml Diisopropylamin, 3,13 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan sowie 0,7 ml Trimethylsilylchlorid werden in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran analog zu Beispiel 1H) 1,16 g 2AF dargestellt, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt werden.

AG) 17-Chlor-11 β -[4-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]phenyl]-3,3-[1,2-ethandivlbis(oxy)]-5-hydroxy-17 α -homo-5 α -estr-16-en-17 α -on (2AG)

1,16 g 2AF werden in 10 ml Trichlormethan gelöst. Man versetzt mit 10 mg Benzyltriethylammoniumchlorid sowie 2,1 g Natriumtrichloracetat und kocht 3 Stunden unter Rückfluß. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung sowie gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt am Vakuum ein. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 694 mg 2AG als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,25 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,98 dd (J =6, 1,5 Hz, 1H, H-16); 6,73 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 3,90-4,00 m (4H, Ketal); 3,20 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 0,95 s (9H, t-Bu); 0,73 s (3H, C-18); 0,18 s (6H, SiMe₂)

AH) 17-Chlor-11 β -[4-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]phenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17a β -diol (2AH)

Analog zu Beispiel 1K) werden 694 mg 2AG, 3,7 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan und Propingas in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält 652 mg Rohprodukt 2AH, welches ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

AI) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-11 β -(4-hydroxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17a β -diol (2AI)

652 mg 2AH werden in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert 820 Tetraäthylammoniumfluorid-trihydrat und rührt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird die Reaktionslösung auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Vakuum eingedunstet. Man erhält 530 mg 2AI, welches ohne Reinigung weiter eingesetzt wird.

AK) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-11 β -[4-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]phenyl]-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17a β -diol (2E)

Analog zu Beispiel 2B) werden 530 mg 2AI, 0,23 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 0,74 g 4-Dimethylaminopyridin in 15 ml absolutem Dichlormethan umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 504 mg 2E als weißen Schaum.

F) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-17 α -(1-propinyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17a β -diol (2F)

1,28 g 2E werden in 18 ml THF und 8 ml Ethanol gelöst. Man addiert unter Argon 408 mg Diethyl(3-pyridinyl)boran, 235 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, 170 mg Lithiumchlorid sowie 2,6 ml einer 2 molaren wässrigen Natriumcarbonatlösung und kocht 1,5 Stunden unter Rückfluß. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt am Vakuum ein. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Man

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8,87 sbr (1H,Py); 8,56 dbr (J =4.5 Hz, 1H,Py); 7,90 dtr (J =7.5, 1 Hz, 1H,Py); 7,45-7,55 m (4H,Ar); 7,35 dd (J =7.5, 4.5 Hz, 1H,Py); 5,80 dd (J =5, 2.5 Hz, 1H,H-16); 3,90-4,00 m (4H,Ketal); 3,30 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H,H-11); 1,96 s (3H,Propin); 0,61 s (3H,C-18)

G) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17a-homoestra-4,16-dien-3-on(2G)

Analog zu Beispiel 1L) werden 925 mg 2F mit 2 ml 2 normaler wässriger Salzsäure in 25 ml Aceton umgesetzt. Man erhält nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat sowie Umkristallisation aus Diisopropylether 619 mg der Titelverbindung 2G als weiße Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8,87 sbr (1H, Py); 8,58 dbr (J =4.5 Hz, 1H, Py); 7,89 dtr (J =7.5, 1 Hz, 1H, Py); 7,37 dd (J =7.5, 4.5 Hz, 1H, Py); 7,58 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 7,52 d (J =10 Hz, 2H, Ar); 5,88 sbr (1H, H-4); 5,80 dd (J =5, 2.5 Hz, 1H,H-16); 3,51 ddbr (J =7, 5 Hz, 1H, H-11); 2,36 m (1H, H-10); 1,93 s (3H, Me); 0,68 s (3H, H-18)

$[\alpha]_D^{20}$ = -67,4° (CHCl_3 ; c =0,525)

Fp= 195°C

Beispiel 3

Herstellung von 11 β -(4-Acetylphenyl)-17-chlor-17 α -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on (3B)

A) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-11 β -[4-(1-ethoxyethenyl)phenyl]-17 α -(1-propinyl)-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17 α -diol (3A)

500 mg 2E werden in 6 ml Dioxan gelöst. Man addiert unter Argon 45 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, 67 mg Lithiumchlorid sowie 0,09 ml Pyridin und kocht 2 Stunden unter

dünnt, mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Vakuum eingeeengt. Man erhält 435 mg 3A als weißen Schaum. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.

B) 11 β -(4-Acetylphenyl)-17-chlor-17a β -hydroxy-17a α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on (3B)

435 mg 3A und 1,1 ml 2 normale wäßrige Salzsäure werden in 30 ml Aceton analog zu Beispiel 1L) umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 275 mg der Titelverbindung 3B als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,90 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 7,53 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 5,87 sbr (1H, H-4); 5,80 dd (J =5, 2,5 Hz, 1H, H-16); 3,50 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 2,60 s (3H, Acetyl); 1,90 s (3H, Propin); 0,62 s (3H, C-18)

$[\alpha]_D^{20}$ = -88,7° (CHCl_3 ; c =0,505)

Beispiel 4

Herstellung von 17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17a β -hydroxy-17a α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on (4B)

A) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandivlbis(oxy)]-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17a α -(1-propinyl)-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17a β -diol (4A)

Wie unter Beispiel 3A) beschrieben werden 1,76 g 2E, 1,58 g (3-Furanyl)tributylstannan (Herstellung siehe *Synthesis* 898 (1985)), 155 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, 231 mg 17-Chlor-17a α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 1,2 g der Titelverbindung 4A als weißen Schaum.

lenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 1,23 g 4A als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,72$ dbr ($J=1.3$ Hz, 1H , Fu-2); 7,45-7,50 m (3H , Ar+Fu-5); 6,70 dbr ($J=1.8$ Hz, 1H , Fu-4); 5,79 dd ($J=5, 2.5$ Hz, 1H , H-16); 3,90-4,00 m (4H , Ketal); 3,29 ddbr ($J=5, 7$ Hz, 1H , H-11); 1,94 s (3H , Propin); 0,62 s (3H , C-18)

B) 17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17a β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on (4B)

Wie unter Beispiel 1L) beschrieben werden 1,23 g 4A und 2,8 ml 2 molare wäßrige Salzsäure in 95 ml Aceton umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 820 mg der Titelverbindung 4B als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,72$ dbr ($J=1.3$ Hz, 1H , Fu-2); 7,47 dd ($J=1.8, 1.3$ Hz, 1H , Fu-5); 7,38-7,45 m (4H , Ar); 6,70 dbr ($J=1.8$ Hz, 1H , Fu-4); 5,87 sbr (1H , H-4); 5,80 dd ($J=5, 2.5$ Hz, 1H , H-16); 3,44 ddbr ($J=5, 7$ Hz, 1H , H-11); 1,93 s (3H , Propin); 0,70 s (3H , C-18)

Fp: 158,5°C (Zersetzung)

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -67,8^\circ$ (CHCl_3 ; $c=0,510$)

Beispiel 5

Herstellung von 17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17a β -hydroxy-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on (5C)

A) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandivlbis(oxy)]-17 α -methyl-11 β -[4-[[trifluormethyl)sulfonyl]-oxy]phenyl]-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17a β -diol (5A)

3,6 ml einer 1,6 m laren Lösung von Methyllithium in Diethylether werden mit 5 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Man kühlt die Lösung auf 0°C und tropft 687 mg der unter

Man rührt eine Stunde bei 0°C nach, gießt dann die Reaktionslösung vorsichtig auf Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 604 mg 5A als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,50 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 7,18 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 5,77 dd (J =5, 2,5 Hz, 1H, H-16); 3,90-4,00 m (4H, Ketal); 3,30 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 1,30 s (3H, C-20); 0,58 s (3H, C-18)

B) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiy]bis(oxv)-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17 α -methyl-17a-homo-5 α -estr-16-en-5,17a β -diol (5B)

Analog zu Beispiel 3A) werden 604 mg 5A, 414 mg (3-Furanyl)tributylstannan, 41 mg Tetraakis(triphenylphosphin)palladium, 61 mg Lithiumchlorid sowie 0,08 ml Pyridin in 10 ml Dioxan umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 363 mg 5B als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,72 dbr (J =1.3 Hz, 1H, Fu-2); 7,48 dd (J =1.8, 1.3 Hz, 1H, Fu-5); 7,42 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 7,39 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,70 dbr (J =1.8 Hz, 1H, Fu-4); 5,73 dd (J =5, 2,5 Hz, 1H, H-16); 3,90-4,00 m (4H, Ketal); 3,28 ddbr (J =7, 5 Hz, 1H, H-11); 1,31 s (3H, C-20); 0,62 s (3H, C-18)

C) 17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17a β -hydroxy-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on (5C)

Wie unter Beispiel 1L) beschrieben werden 363 mg 5B und 0,88 ml 2 normale wäßrige Salzsäure in 35 ml Aceton umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie und Umkristallisation aus Diisopropylether 240 mg der Titelverbindung 5C als weiße Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,73 dbr (J =1.3 Hz, 1H, Fu-2); 7,49 dd (J =1.8, 1.3 Hz, 1H, Fu-5); 7,45 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 7,40 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,70 dbr (J =1.8 Hz, 1H, Fu-4); 5,89 sbr (1H, H-4); 5,78 dd (J =5, 2,5 Hz, 1H, H-16); 3,45 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 1,33 s (3H, C-20); 0,71 s (3H, C-18)

Fp: 221,3°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{20}$ = +106,0° (CHCl_3 ; c=0,530)

Beispiel 6

Herstellung von 17 α -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homoe-
estra-4,16-dien-3-on (6E)

A) 16 β ,17 β -Dihydro-3,3-[1,2-ethandivlbis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 β -[(trimethylsi-
lyl)oxy]-3'H-cyclopropa[16,17]-5 α -estran-5-ol (6A)

Darstellung des Zink-Silber-Paares: Zu einer Lösung von 12 mg Silber(I)acetat in 12 ml Eis-
essig werden bei 100°C 2 g Zinkpulver (aktiviert mit 2 molarer Salzsäure) gegeben. Man
rührt 30 Sekunden bei 100°C nach, dekantiert den Eisessig ab und wäscht den erhaltenen
Feststoff einmal mit Eisessig sowie fünfmal mit absolutem Diethylether. Danach wird sechs
Stunden am Hochvakuum getrocknet.

Cyclopropanierung: 655 mg des Zink-Silber-Reagenzes werden mit 2,5 ml absolutem Di-
ethylether versetzt. Anschließend addiert man 0,64 ml Diiodmethan und erwärmt leicht im
Ölbad bis eine exotherme Reaktion beobachtet wird. Man entfernt die Heizquelle und beob-
achtet, ohne daß weitere Wärme zugeführt wird, ein leichtes Rückflußkochen. Man läßt nach-
rühren bis keine Reaktion mehr zu beobachten ist (ca. 25 Minuten), verdünnt dann mit 8,5 ml
absolutem Diethylether und läßt weitere 30 Minuten bei nachrühren. Anschließend werden
513 mg 1H, gelöst in 5 ml absolutem Diethylether addiert. Man kocht 30 Minuten unter
Rückfluß, läßt die Mischung auf Raumtemperatur kommen, addiert 0,93 ml Pyridin, filtriert
über Celite und engt am Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromato-
graphie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 211 mg
6A als weißen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,28 d (J=8 Hz, 2H, Ar); 6,79 d (J=8 Hz, 2H, Ar); 3,90-4,00 m (4H, Ke-
tal); 3,80 s (3H, OMe); 3,18 ddbr (J=5, 7 Hz, 1H, H-11); 1,00 m (1H, Dreiring); 0,85 m (1H,
Dreiring); 0,74 s (3H, C-18); 0,70 m (1H, Dreiring); 0,10 m (9H, SiMe₃)

B) 16 ξ -Chlor-3,3-[1,2-ethandivlbis(oxy)]-5-hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17a-homo-5 α -
estran-17a-on (6B)

Zu 2,8 ml absolutem Dimethylformamid werden unter Argon bei 0°C 788 mg wasserfreies

chlormethan und 0,4 ml Pyridin hinzu und läßt 3 Stunden nachrühren wobei die Temperatur langsam auf Raumtemperatur steigt. Danach wird die Reaktionsmischung auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung sowie mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und eng am Vakuum ein. Man erhält 370 mg 6B. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt.

C) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5-hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -homo-5 α -estr-16-en-17 α -on (6C)

Eine Mischung aus 370 mg 6B und 1,26 g Natriumacetat in 9 ml Ethanol wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Vakuum eingeeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 244 mg 6C als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,28-7,35 m (3H,H-16+Ar); 6,77 d (J=8 Hz,2H,Ar); 5,82 ddd (J=10, 1, 1 Hz,1H,H-17); 3,90-4,00 m (4H,Ketal); 3,80 s (3H,OMe); 3,56 ddbr (J=5, 7 Hz,1H,H-11); 0,49 s (3H,C-18)

D) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5-hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17 α -homo-5 α -estr-16-en-5,17 $\alpha\beta$ -diol (6D)

Analog zu Beispiel 1K) werden aus 244 mg 6C, 2,98 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium und Propingas in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 212 mg 6D als weißer Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,31 d (J=8 Hz,2H,Ar); 6,78 d (J=8 Hz,2H,Ar); 5,63 ddd (J=10, 1, 1 Hz,1H,H-16); 5,50 dbr (J=10 Hz,1H,H-17); 3,90-4,00 m (4H,Ketal); 3,80 s (3H,OMe); 3,22 ddbr (J=5, 7 Hz,1H,H-11); 1,92 s (3H,Propin); 0,57 s (3H,C-18)

E) 17 $\alpha\beta$ -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17 α -homoestra-4,16-dien-3-on (6E)

Wie unter Beispiel 1L) beschrieben werden aus 212 mg 6D und 0,5 ml 2 normaler wässriger Salzsäure in 9 ml Aceton nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,37 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,82 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 5,87 sbr (1H, H-4); 5,67 ddd (J =10, 1, 1 Hz, 1H, H-16); 5,52 dbr (J =10 Hz, 1H, H-17); 3,80 s (3H, OMe); 3,40 ddb (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 1,92 s (3H, Propin); 0,64 s (3H, C-18)

Beispiel 7

Herstellung von 17 α -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on (7C)

A) 17-Chlor-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -methyl-17a-homo-5 α -estra-5,17 α -diol (7A)

Analog zu Beispiel 5A) werden 490 mg 11 und 3,15 ml einer 1,6 molaren Lösung von Methylithium in Diethylether in 18 ml absolutem Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 405 mg 7A als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,31 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,79 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 5,75 dd (J =5, 1 Hz, 1H, H-16); 3,90-4,00 m (4H, Ketal); 3,80 s (3H, OMe); 3,21 ddb (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 1,31 s (3H, C-20); 0,61 s (3H, C-18)

B) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -methyl-17a-homo-5 α -estra-16-en-5,17 β -diol (7B)

Zu 7 ml Ammoniak werden bei -78°C 20 mg Lithium gegeben. Nachdem die charakteristische Blaufärbung aufgetreten ist, werden 404 mg 7A, gelöst in 4 ml absolutem Tetrahydrofuran, zügig addiert, wobei eine Entfärbung der Reaktionsmischung beobachtet wird. Sobald erneute Blaufärbung beobachtet wird, addiert man vorsichtig Wasser und läßt den Ammoniak abziehen. Anschließend wird mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht die organische Phase mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung sowie mit gesättigter wässriger Natrium-

dukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 347 mg 7B als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,32 d ($J=8$ Hz, 2H, Ar); 6,28 d ($J=8$ Hz, 2H, Ar); 5,55 ddd ($J=10, 1, 1$ Hz, 1H, H-16); 5,34 dbr ($J=10$ Hz, 1H, H-17); 3,90-4,00 m (4H, Ketal); 3,80 s (3H, OMe); 3,21 ddbr ($J=5, 7$ Hz, 1H, H-11); 1,25 s (3H, C-20); 0,59 s (3H, C-18)

C) 17 α -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on (7C)

Wie unter Beispiel 1L) beschrieben werden aus 347 mg 7B und 1 ml 2 normaler wäßriger Salzsäure in 20 ml Aceton nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 226 mg der Titelverbindung 7C als weißer Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,36 d ($J=8$ Hz, 2H, Ar); 6,82 d ($J=8$ Hz, 2H, Ar); 5,86 sbr (1H, H-4); 5,58 ddd ($J=10, 1, 1$ Hz, 1H, H-16); 5,39 dbr ($J=10$ Hz, 1H, H-17); 3,80 s (3H, OMe); 3,45 ddbr ($J=5, 7$ Hz, 1H, H-11); 1,25 s (3H, C-20); 0,66 s (3H, C-18)

Beispiel 8

Herstellung von 17 α -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestr-4-en-3-on (8C)

A) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5-hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17a-homo-5 α -estr-17a-on (8A)

244 mg 1I, 5 mg Azoisobutyronitril und 0,4 ml Tributylzinnhydrid werden in 20 ml absolutem Toluol 1,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird am Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 160 mg 8A als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,31 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,29 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 3,90-4,00 m (4H, Ketal); 3,79 s (3H, OMe); 3,20 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 0,80 s (3H, C-18)

B) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homo-5 α -estra-5,17 β -diol (8B)

Analog zu Beispiel 1K) werden aus 338 mg 8A, 4,65 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan und Propingas in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 246 mg 8B als weißer Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,30 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,29 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 3,90-4,00 m (4H, Ketal); 3,80 s (3H, OMe); 3,19 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 1,93 s (2H, Propin); 0,60 s (3H, C-18)

C) 17 α -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestr-4-en-3-on (8C)

Analog zu Beispiel 1L) werden aus 246 mg 8B und 0,6 ml 2 normaler wäßriger Salzsäure in 10 ml Aceton nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 184 mg der Titelverbindung 8C als weißer Schaum erhalten.

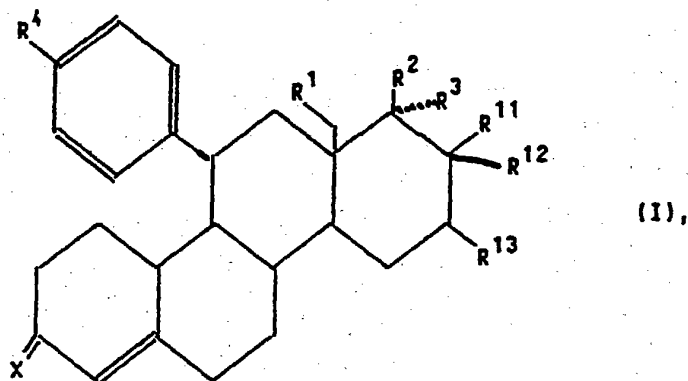
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,33 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 6,83 d (J =8 Hz, 2H, Ar); 5,85 sbr (1H, H-4); 3,80 s (3H, OMe); 3,35 ddbr (J =5, 7 Hz, 1H, H-11); 1,90 s (3H, Propin); 0,67 s (3H, C-20)

TABELLE 1

Testverbindung	Dosis mg/Tier/Tag p.o.	Abortrate n Abort/ n gesamt	Z
A	3,0	4/4	100
	0,3 } s.c.	1/4	25
B	1,0	4/4	100
	0,3	4/4	100
	0,1	4/4	100
C	1,0	4/4	100
	0,3	4/4	100
	0,1	2/4	50

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

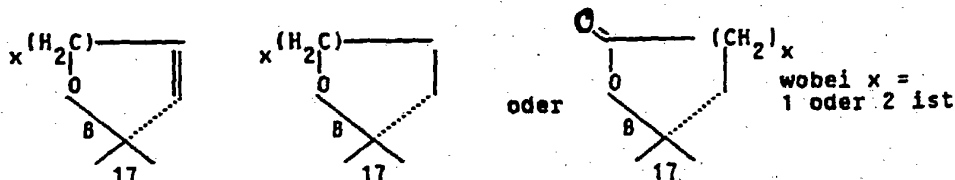
X für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppierung $>N\ OH$ oder zwei Wasserstoffatome,

R^1 für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R^2 für eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkoxy- oder C_1 - C_{10} -Acyloxygruppe,

R^3 für ein Wasserstoffatom, die Gruppierung $-(CH_2)_nCH_2Z$, wobei n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, Z ein Wasserstoffatom, die Cyanogruppe oder den Rest- OR^5 mit $R^5=H$, C_1 - C_{10} -Alkyl oder C_1 - C_{10} -Acyl bedeuten, die Gruppierung $-(CH_2)_mC\equiv C-Y$, wobei m 0, 1 oder 2 und Y ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jod-Atom, einen C_1 - C_{10} -Hydroxyalkyl-, C_1 - C_{10} -Alkoxyalkyl-, C_1 - C_{10} -Acyloxyalkylrest bedeuten, die Gruppierung $-(CH_2)_p-CH=CH-(CH_2)_kCH_2R^6$, wobei p 0 oder 1 und k 0, 1 oder 2 und R^6 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, einen C_1 - C_4 -Alkoxy- oder C_1 - C_4 -Acyloxyrest bedeuten,

oder aber R^2 und R^3 gemeinsam für einen Rest der Formel



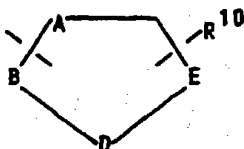
R^4 für ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, ein Chlor-, Fluor-, Brom-, Jodat, für eine Trialkylsilyl-, Trialkylstannylgruppe, für einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1-C_8 -Alkyl-, -Acyl- oder Alkoxyalkylrest, für

eine Aminogruppe $-N \begin{matrix} \nearrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{matrix}$, in welcher R^7 und R^8 unabhängig voneinander ein

Wasserstoffatom oder eine C_1-C_4 -Alkylgruppe bedeuten, oder für ein entsprechendes Aminoxid



oder für die Gruppierungen $-OR^9$ oder $-S(O)_i R^9$ mit $i = 0, 1$ oder 2 , in welchen R^9 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxyphenyl-, Allyl- oder eine 2-Dimethylaminoethylgruppe bedeuten, oder für einen Heteroarylrest der Formel Ia

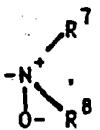


(Ia),

in welchem A ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, -B-D-E-die Elementenfolge -C-C-C-, -N-C-C- oder -C-N-C- und R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, ein Chlor-, Fluor-, Brom-, Jodat, eine Trialkylsilyl-, Trialkylstannylgruppe, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1-C_8 -Alkyl-, -Acyl- oder Alkoxyalkylrest, für

eine Aminogruppe $-N \begin{matrix} \nearrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{matrix}$, in welcher R^7 und R^8 unabhängig voneinander ein

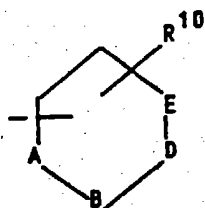
Wasserstoffatom oder eine C_1-C_4 -Alkylgruppe bedeuten, oder ein entsprechendes Aminoxid



oder die Gruppierung $-OR^9$ oder $-S(O)_i R^9$ mit $i = 0, 1$ oder 2 , in welchen R^9 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxyphenyl-, Allyl- oder eine 2-Dimethylaminoethylgruppe bedeuten,

symbolisieren,

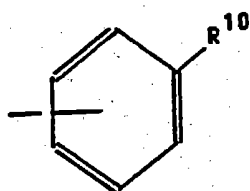
oder für einen Heteroarylrest der Formel I β



(I β),

in welchem A ein Stickstoffatom und -B-D-E- die Elementenfolge -C-C-C-, -N-C-C-, -C-N-C- oder -C-C-N- bedeuten und R^{10} die bereits angegebene Bedeutung hat.

oder für einen Phenylrest der Formel I γ



(I γ),

worin R^{10} die bereits angegebene Bedeutung hat.

R^{11} für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, wobei dann R^{12} und R^{13} gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten oder

R^{11} für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C_1 - C_4 -Alkylrest oder ein Wasserstoffatom, wobei dann R^{12} und R^{13} je ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten.

stehen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

17a β -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17a β -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -[4-(3-Furanyl)phenyl]-17a β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17a β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17a β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

(Z)-4'-[17a β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-3-oxo-17a-homo-4,16-dien-11 β -yl]-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

11 β -[4-(3-Furanyl)phenyl]-17a β -hydroxy-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17a β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-17a-homoestra-4-en-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-4',5'-dihydrospiro[17a-homoestra-4-en-17a β ,2'(3H)-furan]-3-on

(Z)-4'-[17a β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-3-oxo-17a-homoestr-4-en-11 β -yl]-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitril

17-Chlor-11 β -(4-methoxyphenyl)-17a β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17-Chlor-17a β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17-chlor-17a β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17a β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

4'-[17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -methyl-3-oxo-17a-homoestra-4,16-dien-11 β -yl][1,1'-bi-phenyl]4-carbonitril

(Z)-11 β -(4-Acetylphenyl)-17-chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17-chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17-Chlor-11 β -[4-(3-furanyl)phenyl]-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-3-oxo-17a-homoestra-4,16-dien-17 α -acetonitril

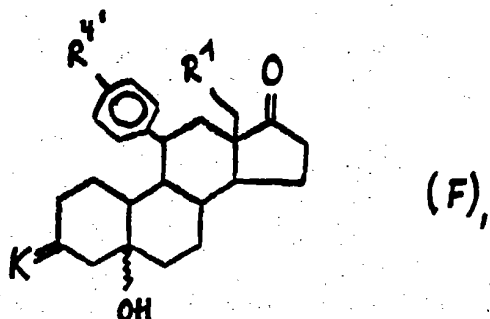
11 β -(4-Acetylphenyl)-17-fluor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -methyl-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17-fluor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

11 β -(4-Acetylphenyl)-17-fluor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,16-dien-3-on

17 $\alpha\beta$ -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -(1-propinyl)-17a-homoestr-4-en-3-on

3. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel F



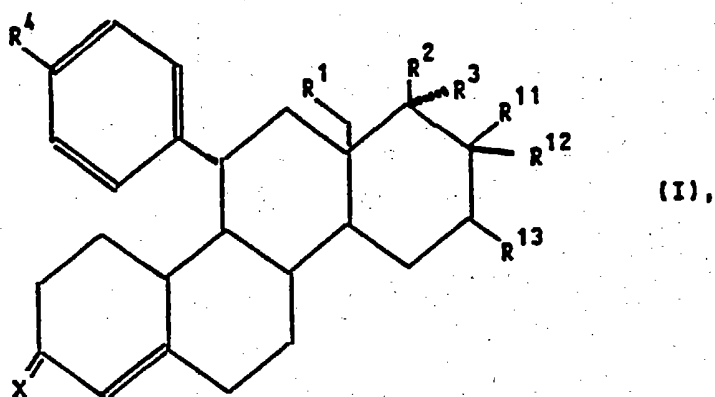
worin

K für die 1,2-Ethandiylbis(oxy)-, 1,3-Propandiylbis(oxy)-, 1,3-Propan-(2,2-dimethyl)-diylbis(oxy)gruppe oder für ein anderes Sauerstoffketal
 R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und
 R^{4'} für einen der Reste R⁴ in der Formel I
 stehen.

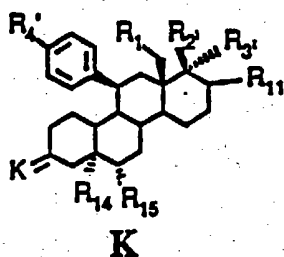
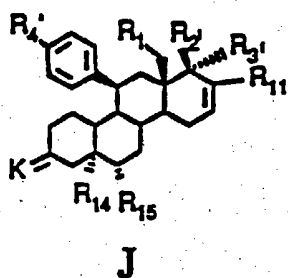
4. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 sowie einen pharmazeutischen Träger.

5. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , R^{12} und R^{13} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel J oder K



worin K eine als Ketal geschützte Ketogruppe ist, R^1 und R^{11} die gleiche Bedeutung wie in Formel I sowie R^2 , R^3 und R^4 unter Ausschuß des Cyanid restes für R^4 die gleiche Bedeutung wie R^2 , R^3 bzw. R^4 in Formel I haben, wobei vorhandene Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Oxo- und/oder terminale Acetylengruppen gegebenenfalls geschützt sind.

sowie R^{14} eine Hydroxygruppe und R^{15} ein Wasserstoff
bedeuten, der Einwirkung eines sauren
Agens, das zur Freisetzung der 3-Oxygruppe sowie der anderen geschütz-
ten Gruppen und zur Wasserabspaltung unter

Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung befähigt ist, unterworfen und
anschließend gewünschtenfalls in R^2 und/oder R^3 und/oder R^4 vorhandene
Hydroxy-, Mercapto-und/oder Aminogruppe(n) alkyliert bzw. acyliert,
gewünschtenfalls ein Cyanidrest in den 11 β -Arylsubstituenten einge-
führt, gewünschtenfalls die in R^4 gegebenenfalls enthaltene Amino- oder
Sulfidgruppe oxidiert, gewünschtenfalls mit Hydroxylamin-hydrochlorid
zum Produkt der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung der Hydro-
xyiminogruppierung $>N\sim OH$ umgesetzt oder die 3-Oxogruppe in ein Produkt
der allgemeinen Formel I, worin X für 2 Wasserstoffatome steht, umge-
wandelt sowie gegebenenfalls ein pharmazeutisch verträgliches Säuread-
ditionssalz hergestellt wird/werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/02495

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.⁵ C07J 63/00; A61K 31/565; A61K 31/58

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
-----------------------	------------------------

Int. Cl. ⁵	C07J; A61K
-----------------------	------------

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0127864 (SCHERING A.G.) 12 December 1984 see the whole document	1,4,6
A	EP, A, 0116974 (SCHERING A.G.) 29 August 1984 see example 5	1,4,6
A	EP, A, 0147361 (SCHERING A.G.) 3 July 1985 see example 19	1,4,6

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Δ" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

26 February 1992 (26.02.92)

Date of Mailing of this International Search Report

31 March 1992 (31.03.92)

International Searching Authority

European Patent Office

Signature of Authorized Officer

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9102495
SA 54494**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 26/02/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0127864	12-12-84	DE-A- 3320580 JP-A- 60011500	06-12-84 21-01-85
EP-A-0116974	29-08-84	DE-A- 3306121 JP-A- 59157099 US-A- 4536401	06-09-84 06-09-84 20-08-85
EP-A-0147361	03-07-85	DE-A- 3347126 AU-B- 573294 AU-A- 3701384 JP-A- 60226893 US-A- 4609651	11-07-85 02-06-88 04-07-85 12-11-85 02-09-86

I. KLASSEFIZKATION DES ANMELDUNGS-GE-GENSTANDS (bei mehreren Klassifizierungssymbolen sind alle anzugeben)*		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 C07J63/00; A61K31/565; A61K31/58		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ?		
Klassifizierungssystem	Klassifizierungssymbole	
Int.Kl. 5	C07J ; A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ¹		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁸	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP,A,0 127 864 (SCHERING A.G.) 12. Dezember 1984 siehe das ganze Dokument	1,4,6
A	EP,A,0 116 974 (SCHERING A.G.) 29. August 1984 siehe Beispiel 5	1,4,6
A	EP,A,0 147 361 (SCHERING A.G.) 3. Juli 1985 siehe Beispiel 19	1,4,6
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht korrespondiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts	
26. FEBRUAR 1992	31. 03. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	WATCHORN P.W. <i>Peter Watchorn</i>	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9102495
SA 54494

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

26/02/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0127864	12-12-84	DE-A- 3320580	06-12-84
		JP-A- 60011500	21-01-85
EP-A-0116974	29-08-84	DE-A- 3306121	06-09-84
		JP-A- 59157099	06-09-84
		US-A- 4536401	20-08-85
EP-A-0147361	03-07-85	DE-A- 3347126	11-07-85
		AU-B- 573294	02-06-88
		AU-A- 3701384	04-07-85
		JP-A- 60226893	12-11-85
		US-A- 4609651	02-09-86

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9102239
SA 53572

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

31/01/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-3717169	01-12-88	Keine	
EP-A-0283428	21-09-88	DE-A- 3708942	29-09-88
		AU-A- 1420988	10-10-88
		DE-A- 3865863	05-12-91
		WO-A- 8807051	22-09-88
		JP-T- 2503194	04-10-90
		ZA-A- 8801962	08-09-88
EP-A-0360369	28-03-90	DE-A- 3832303	12-04-90
		AU-A- 4304989	18-04-90
		WO-A- 9003385	05-04-90